

## TRAITE D'OPERATION EN MATIERE BREVETS

PCT

## NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner  
 US Department of Commerce  
 United States Patent and Trademark  
 Office, PCT  
 2011 South Clark Place Room  
 CP2/5C24  
 Arlington, VA 22202  
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE  
 en sa qualité d'office élu

|  |   |
|--|---|
| Date d'expédition (jour/mois/année)<br>13 juin 2001 (13.06.01)           |   |
| Demande internationale no<br>PCT/FR00/02282                              | Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br>341047/18401 |
| Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>09 août 2000 (09.08.00) | Date de priorité (jour/mois/année)<br>11 août 1999 (11.08.99)     |
| Déposant<br>RICHARD, Joël etc  |   |

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

08 mars 2001 (08.03.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI  
 34, chemin des Colombettes  
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Antonia Muller

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

MARTIN, Jean-Jacques et al.  
CABINET REGIMBEAU  
20, rue de Chazelles  
F-75847 Paris Cedex 17  
FRANCE

[stamp]

PCT

## NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing  
(day/month/year) 12.11.2001

Applicant's or agent's file reference  
341047/18401

### IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.  
PCT/FR00/02282

International filing date (day/month/year)  
09/08/2000

Priority date (day/month/year)  
11/08/1999

Applicant  
MAINELAB et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. REMINDER

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the International preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. + 49-89 2399-0, Tx: 523656 epmu d  
Fax: + 49-89 2399-4465

Authorized officer:

Tantum, P  
Tel. +49 89 2399-8143



# PATENT COOPERATION TREATY



## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| Applicant's or Agent's file reference<br>341047/18401                                    | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                |  | See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |
| International application No.<br>PCT/FR00/02282  | International filing date (day/month/year)<br>09/08/2000 | Priority date (day/month/year)<br>11/08/1999 |   |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K9/16 |  |  |   |
| Applicant<br>MAINELAB et al.   |  |  |   |

|   |
|---|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of 7 sheets including this title page.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e. sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Instruction 607 of Administrative Instructions of the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of                sheets.</p>   |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</li> <li>II <input type="checkbox"/> Priority</li> <li>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</li> <li>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</li> <li>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement according to Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</li> <li>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</li> <li>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</li> <li>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| Date of submission of the demand<br>05/03/2001   | Date of completion of this report<br>12.11.2001   |
| <b>Name and mailing address of the IPEA/</b><br><br> European Patent Office<br>D-80298 Munich<br>Tel. +49 89 2399-0, Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399-4465 | <b>Authorized officer:</b><br><br>Rinaldi, F<br><br>Telephone No. +49 89 2399 7360<br><br> |

**I. Basis of the report**

1. This report has been drawn up on the basis of the following elements *(the replacement sheets received by the receiving office in response to an invitation according to Article 14 are considered in the present report as "originally filed" and are not annexed to the report as they contain no amendments (Rules 70.16 and 70.17).):*

**Description, pages:**

1-17 as originally filed

**Claims, No.:**

1-10 as originally filed

**Drawings, sheets:**

1/2-2/2 as originally filed

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages:
- ☐ the claims, Nos.:
- ☐ the drawings, sheets/fig:

5. ☐ This report has been written disregarding (some of) the amendments, which were considered as going beyond the description of the invention, as filed, as is indicated below (Rule 70.2(c)):

*(All replacement sheets comprising amendments of this nature should be indicated in point 1 and attached to this report).*

6. Additional observations, if necessary:

#### IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict the claims or pay additional fees.

3. This Authority found that, according to Rules 13.1, 13.2 and 13.3:

- ☐ the requirement of unity of invention is complied with.
- ☒ the requirement of unity of invention is not complied with, for the following reasons:  
**see separate sheet**

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/FR00/02282

**V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1. Statement**

|                          |      |        |      |
|--------------------------|------|--------|------|
| Novelty                  | Yes: | Claims |      |
|                          | No:  | Claims | 1-10 |
| Inventive Step           | Yes: | Claims |      |
|                          | No:  | Claims | 1-10 |
| Industrial Applicability | Yes: | Claims | 1-10 |
|                          | No:  | Claims |      |

**2. Citations and explanations  
see separate sheet**

**VIII. Certain observations in the international application**

The following observations on the clarity of the claims, descriptions, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

**see separate sheet**

---

**With regard to point IV**

**Lack of unity of the invention**

In order for the criteria stated in R.13.1 and R.13.2 PCT to be satisfied, the subject-matter of the independent claims needs to be linked by a single inventive concept. Since the subject-matter of the independent claims 1, 9 and 10 is neither novel nor inventive (see point V below), it is considered that the application exhibits a lack of unity a posteriori.

**With regard to point V**

**Reasoned statement according to article 35(2) regarding novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such declaration**

1. Reference is made to the following documents:
  - D1: WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY; PENN STATE RES FOUND (US)) July 23, 1998 (1998-07-23)
  - D2: FR-A-2 753 639 (MICROENCAPSULATION CENTRE) March 27, 1998 (1998-03-27)
  - D3: EP-A-0 706 821 (MICROENCAPSULATION CENTRE) April 17, 1996 (1996-04-17)
  - D4: WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL; PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) October 3, 1996 (1996-10-03)
2. The subject-matter of the independent product claim 1, of the claims 2-8 dependent thereon and of the independent method claims 9 and 10 is not novel within the meaning of Art.33(2) PCT.
  - 2.1 D1 describes, in claim 9, microparticles
    - comprising an active principle,
    - coated with an exterior layer of detergent such as a phospholipid, for example DPPC (see claims 14-16)
    - having a density of less than 0.4 g/cm<sup>3</sup> and
    - having a mean diameter of 5 to 30 µm.

The active agent may be a protein such as insulin or calcitonin (claims 11 and 13). The microparticles of the invention are administered via the pulmonary route (claim 19). Said particles cannot be distinguished from the particles described in the present application using the technical characteristics mentioned in the independent claims. The product of claim 1 of the present application does not become novel just because it is obtained using a preparation method which is different from that disclosed in D1.

- 2.2 D2 discloses, in claim 1, the same method as that defined in the present claim 9. Microparticles having a mean diameter of 10 nm to 1 mm and preferably from 20 nm to 500  $\mu\text{m}$  may be produced (claim 14 and p.9 l.10-15). The active agents may be chosen from peptides (claim 11). The coating agents may be poly( $\alpha$ -hydroxy acids), polyphosphazenes and polyamides (claim 2 and p.4 l.29 – p.6 l.13). The method of D2 involves the production of particles having an apparent density of between 0.02 g/cm<sup>3</sup> and 0.8 g/cm<sup>3</sup>. The subject-matter of claims 1 and 9 is anticipated by D2.
- 2.3 D3 discloses, in claim 12, the same method as that defined in the present claim 10. Since the method is carried out under pressure, it goes without saying that said method is completed in a closed reactor (see also claim 17 and col.11 l.12–col.12 l.33). The microparticles obtained using this method may be used in aerosols (col.1 l.11). In addition, said microparticles have a mean diameter of 20 nm to 100  $\mu\text{m}$  (claim 6 and col.2 l.38-41). The active agents are chosen from various peptides and other pharmacological substances (col.7 l.32-55). The coating agents are especially polymers such as poly( $\alpha$ -hydroxy acids) (claim 8 and col.5 l.14-col.6 l.31). The method of D3 involves the production of particles having an apparent density of between 0.02 g/cm<sup>3</sup> and 0.8 g/cm<sup>3</sup>. The subject-matter of claims 1 and 10 is anticipated by D3.
- 2.4 D4 refers to microparticles having a mean diameter of 0.1 to 1  $\mu\text{m}$ . These microparticles contain polypeptides, such as insulin and calcitonin, as active agents, and they may be administered via the pulmonary route (claims 1, 5, 6, 9 and 10). The method for preparing said microcapsules as such is revealed in claim 33 of D4. In addition, D4 describes microparticles which have been produced starting from a suspension of calcitonin in a solution of polysaccharide in DMSO. Particles having a mean diameter of 1  $\mu\text{m}$  are formed by adding supercritical CO<sub>2</sub> and separating the DMSO/supercritical fluid mixture (example 9). Similarly, a polypeptide having pharmacological activity is incorporated into the microcapsules (example 12). In addition, the preparation, using supercritical fluids, of microparticles comprising proteins as active agents and having a mean diameter of 10-30  $\mu\text{m}$ , is known from the prior art (D4 p.3 l.4-11 and p.3 l.26-p.4 l.1).
3. The subject-matter of the independent product claim 1 and also the claims 2-8 dependent thereon, and of the independent method claims 9 and 10, does not involve an inventive step within the meaning of Art.33(3) PCT.
- 3.1 Based on document D1, the problem which arises for those skilled in the art is



- to provide an alternative method for producing microparticles which can be administered via the pulmonary route.
- 3.2 The solution is found in the D2 or D3 methods which are directed towards the preparation of pharmaceutical microcapsules.
- 3.3 It goes without saying for those skilled in the art that the diameter of the particles to be administered via the pulmonary route must be between approximately 1  $\mu\text{m}$ , for administration in the alveoli, and approximately 30  $\mu\text{m}$ , for administration in the larynx.
- 3.4 The same solution is necessary based on document D4 as the closest state of the art.

**With regard to point VIII**

**Observations relating to the international application**

- 1 In light of the disclosures of p.7 I.12 to p.9 I.8, it appears that the section of the description which reveals coating agents (p.12 I.12-p.13 I.16) is not necessary (Art.6 PCT).
- 2 The independent claims (1, 9 and 10) do not appear to contain all the technical characteristics essential to the definition of the invention (Art.6 PCT; R.6.3 b)PCT and Directive C-III 4.4).

PCT

REC'D 14 NOV 2001

WIPO PCT

## RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)



|  |  |  |
|--|--|--|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br>341047/18401  | <b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416) |  |
| Demande internationale n°<br>PCT/FR00/02282  | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br>09/08/2000  | Date de priorité (jour/mois/année)<br>11/08/1999 |
| Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB<br>A61K9/16 |  |  |
| Déposant<br>MAINELAB et al.  |  |  |

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 7 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.  
☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:

- I ☒ Base du rapport
- II ☐ Priorité
- III ☐ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
- IV ☒ Absence d'unité de l'invention
- V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
- VI ☐ Certains documents cités
- VII ☐ Irrégularités dans la demande internationale
- VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

|  |   |
|--|---|
| Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale<br>05/03/2001  | Date d'achèvement du présent rapport<br>12.11.2001  |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:<br> Office européen des brevets<br>D-80298 Munich<br>Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d<br>Fax: +49 89 2399 - 4465 | Fonctionnaire autorisé<br>Rinaldi, F<br>N° de téléphone +49 89 2399 7360<br> |

# RAPPORT D'EXAMEN PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL

Demande internationale n° PCT/FR00/02282

## I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

### Description, pages:

1-17                      version initiale

### Revendications, N°:

1-10                      version initiale

### Dessins, feuilles:

1/2-2/2                      version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02282

- ☐ de la description, pages :
  - ☐ des revendications, n°s :
  - ☐ des dessins, feuilles :
5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

*(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)*

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

**IV. Absence d'unité de l'invention**

1. En réponse à l'invitation à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles, le déposant a
- ☐ limité les revendications.
  - ☐ payé des taxes additionnelles.
  - ☐ payé des taxes additionnelles sous réserve.
  - ☐ ni limité les revendications ni payé des taxes additionnelles.
2. ☒ L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime qu'il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité d'invention et décide, conformément à la règle 68.1, de ne pas inviter le déposant à limiter les revendications ou à payer des taxes additionnelles.
3. L'administration chargée de l'examen préliminaire international estime que, aux termes des règles 13.1, 13.2 et 13.3,
- ☐ il est satisfait à l'exigence d'unité de l'invention.
  - ☒ il n'est pas satisfait à l'exigence d'unité de l'invention, et ce pour les raisons suivantes :  
**voir feuille séparée**
4. En conséquence, les parties suivantes de la demande internationale ont fait l'objet d'un examen préliminaire international lors de la formulation du présent rapport :
- ☒ toutes les parties de la demande.
  - ☐ les parties relatives aux revendications n°s .

**V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

**RAPPORT D'EXAMEN  
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02282

---

**1. Déclaration**

|  |                      |      |
|--|----------------------|------|
| Nouveauté                              | Oui : Revendications |      |
|  | Non : Revendications | 1-10 |
| Activité inventive                     | Oui : Revendications |      |
|  | Non : Revendications | 1-10 |
| Possibilité d'application industrielle | Oui : Revendications | 1-10 |
|  | Non : Revendications |      |

**2. Citations et explications  
voir feuille séparée**

**VIII. Observations relatives à la demande internationale**

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :  
**voir feuille séparée**

**Concernant le point IV****Absence d'unité de l'invention**

Afin que les critères énoncés à la R.13.1 et R.13.2 PCT soient satisfaits, il est nécessaire que l'objet des revendications indépendantes soit lié par un seul concept inventif. L'objet des revendications indépendantes 1, 9 et 10 n'étant ni nouveau, ni inventif (v. point V ci-dessous), il est estimé que la demande présente un défaut d'unité a posteriori.

**Concernant le point V****Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventiv et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration**

- 1 Il est fait référence aux documents suivants:
  - D1: WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US)) 23 juillet 1998 (1998-07-23)
  - D2: FR-A-2 753 639 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 27 mars 1998 (1998-03-27)
  - D3: EP-A-0 706 821 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 17 avril 1996 (1996-04-17)
  - D4: WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) 3 octobre 1996 (1996-10-03)
- 2 L'objet de la revendication indépendante 1 de produit, des revendications 2-8 dépendantes de celle-ci et des revendications indépendantes 9 et 10 de procédé n'est pas nouveau au sens de l'Art.33(2) PCT.
  - 2.1 D1 décrit dans la revendication 9 des microparticules
    - comprenant un principe actif,
    - enrobées par une couche extérieure d'un détergent tel qu'un phospholipide, par exemple DPPC (v. revendications 14-16) ayant une densité inférieure à 0,4 g/cm<sup>3</sup> et ayant un diamètre moyen de 5 à 30 µm.

L'agent actif peut être une protéine telle que l'insuline ou la calcitonine (revendications 11 et 13). Les microparticules de l'invention sont administrées par voie pulmonaire (revendication 19). Lesdites microparticules ne peuvent pas être distinguées des particules décrites dans la présente demande à l'aide des caractéristiques techniques mentionnés dans les revendications indépendantes. Le produit de la revendication 1 de la présente demande ne devient pas nouveau uniquement du fait qu'il est obtenu par un procédé de préparation qui est différent de celui divulgué dans D1.

- 2.2 D2 divulgue dans la revendication 1 la même méthode que celle définie à la présente revendication 9. Des microcapsules ayant un diamètre moyen de 10 nm à 1 mm et préféablement de 20 nm à 500  $\mu\text{m}$  peuvent être produites (revendication 14 et p.9 l.10-15). Les agents actifs peuvent être choisis parmi les peptides (revendication 11). Les agents enrobants peuvent être les poly( $\alpha$ -hydroxyacides), les polyphosphazènes et les polyamides (revendication 2 et p.4 l.29-p.6 l.13). Le procédé de D2 implique la production de particules ayant une densité apparente entre 0,02g/cm<sup>3</sup> et 0,8g/cm<sup>3</sup>. L'objet des revendications 1 et 9 est anticipé par D2.
- 2.3 D3 divulgue dans la revendication 12 la même méthode que celle définie à la présente revendication 10. Le procédé étant exécuté sous pression, il va de soi que ledit procédé est achevé dans un réacteur fermé (v. aussi revendication 17 et col.11 l.12-col.12 l.33). Les microparticules obtenues par ce procédé peuvent être utilisées dans des aérosols (col.1 l.11). De plus, lesdites microcapsules ont un diamètre moyen de 20 nm à 100  $\mu\text{m}$  (revendication 6 et col.2 l.38-41). Les agents actifs sont choisis parmi différents peptides et autres substances pharmacologiques (col.7 l.32-55). Les agents enrobants sont surtout des polymères tels que les poly( $\alpha$ -hydroxyacides) (revendication 8 et col.5 l.14-col.6 l.31). Le procédé de D3 implique la production de particules ayant une densité apparente entre 0,02g/cm<sup>3</sup> et 0,8g/cm<sup>3</sup>. L'objet des revendications 1 et 10 est anticipé par D3.
- 2.4 D4 fait mention de microparticules ayant un diamètre moyen de 0,1 à 1  $\mu\text{m}$ . Celles-ci contiennent des polypeptides, tels que l'insuline et la calcitonine comme agents actifs, et elles peuvent être administrées par voie pulmonaire (revendications 1, 5, 6, 9 et 10). Le procédé pour la préparation desdites microcapsules en tant que tel est révélé dans la revendication 33 de D4. En outre, D4 décrit des microparticules qui ont été produites partant d'une suspension de calcitonine dans une solution de polysaccharide dans le DMSO. En ajoutant du CO<sub>2</sub> supercritique

et en séparant le mélange DMSO/fluide supercritique, des particules ayant un diamètre moyen de 1  $\mu\text{m}$  sont formées (exemple 9). De même, un polypeptide ayant une activité pharmacologique est incorporé dans les microcapsules (exemple 12). De plus, préparer à l'aide de fluides supercritiques des microcapsules comprenant des protéines comme agents actifs et ayant un diamètre moyen de 10-30  $\mu\text{m}$  est connu de l'art antérieur (D4 p.3 l.4-11 et p.3 l.26-p.4 l.1).

- 3 L'objet des revendications indépendantes 1 de produit ainsi que les revendications dépendantes de celle-ci 2-8 et des revendications indépendantes 9 et 10 de procédé, n'implique pas d'activité inventive au sens de l'Art.33(3) PCT.
- 3.1 Partant du document D1, le problème qui se pose à l'homme de l'art est de fournir une méthode alternative pour la production de microcapsules qui peuvent être administrées par voie pulmonaire.
- 3.2 La solution est trouvée dans les procédés D2 ou D3 qui visent la préparation de microcapsules pharmaceutiques.
- 3.3 Il va de soi pour l'homme du métier que le diamètre des particules à administrer par voie pulmonaire doit être entre environ 1  $\mu\text{m}$  pour l'administration dans les alvéoles et environ 30  $\mu\text{m}$  pour l'administration dans le larynx.
- 3.4 La même solution s'impose partant du document D4 comme état de la technique le plus proche.

### **Concernant le point VIII**

#### **Observations relatives à la demande internationale**

- 1 A la lumière des divulgations de la p.7 l.12 à la p.9 l.8, il semble que la partie de la description révélant des agents enrobant (p.12 l.12-p.13 l.16) ne soit pas nécessaire (Art.6 PCT).
- 2 Les revendications indépendantes (1, 9 et 10) ne semblent pas contenir toutes les caractéristiques techniques essentielles à la définition de l'invention (Art.6 PCT; R.6.3 b) PCT et Directive C-III 4.4).



101049186  
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

TECH CENTER 1600/2900

MAY 17 2002

RECEIVED

|   |   |   |
|---|---|---|
| Applicant's or agent's file reference<br>341047/18401                                     | <b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416) |   |
| International application No.<br>PCT/FR00/02282   | International filing date (day/month/year)<br>09 August 2000 (09.08.00)   | Priority date (day/month/year)<br>11 August 1999 (11.08.99) |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br>A61K 9/16 |   |   |
| Applicant<br>MAINELAB   |   |   |

|   |
|---|
| <p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>7</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>   |
| <p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input checked="" type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p> |

|  |  |
|--|--|
| Date of submission of the demand<br>08 March 2001 (08.03.01) | Date of completion of this report<br>12 November 2001 (12.11.2001) |
| Name and mailing address of the IPEA/EP                      | Authorized officer   |
| Facsimile No.  | Telephone No.  |

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02282

## 1. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:\*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:  
pages \_\_\_\_\_ 1-17 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the claims:  
pages \_\_\_\_\_ 1-10 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☒ the drawings:  
pages \_\_\_\_\_ 1/2-2/2 \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02282

## IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

**SEE SEPARATE SHEET**

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/FR 00/02282

## Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV

In order for the requirements of PCT Rules 13.1 and 13.2 to be met, the subject matter of the independent claims must be linked by a single inventive concept. Since the subject matter of independent Claims 1, 9 and 10 is not novel or inventive (see Box V below), the present application is considered *a posteriori* to lack unity of invention.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR 00/02282

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

|                               |        |      |     |
|-------------------------------|--------|------|-----|
| Novelty (N)                   | Claims |      | YES |
|                               | Claims | 1-10 | NO  |
| Inventive step (IS)           | Claims |      | YES |
|                               | Claims | 1-10 | NO  |
| Industrial applicability (IA) | Claims | 1-10 | YES |
|                               | Claims |      | NO  |

## 2. Citations and explanations

## 1. Reference is made to the following documents:

- D1: WO-A-98/31346 (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY; PENN STATE RES FOUND (US)) 23 July 1998 (1998-07-23)
- D2: FR-A-2 753 639 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 27 March 1998 (1998-03-27)
- D3: EP-A-0 706 821 (MICROENCAPSULATION CENTRE) 17 April 1996 (1996-04-17)
- D4: WO-A-96/29998 (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS SRL; PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA) 3 October 1996 (1996-10-03).

2. The subject matter of independent product Claim 1, Claims 2-8, which are dependent thereon, and independent method Claims 9 and 10 is not novel within the meaning of PCT Article 33(2).

## 2.1 Claim 9 of D1 describes microparticles

- including an active principle
- coated with an outer layer consisting of a detergent such as a phospholipid, for example DPPC (see Claims 14-16)
- with a density of less than 0.4 g/cm<sup>3</sup> and
- an average diameter of 5 to 30 µm.

The active principle can be a protein such as insulin or calcitonin (Claims 11 and 13). The microparticles are administered via the pulmonary route (Claim 19). Said microparticles cannot be distinguished from the particles described in the present application by means of the technical features mentioned in the independent claims.

Product Claim 1 of the present application does not become novel only because it is achieved using a preparation method that is different from that disclosed in D1.

- 2.2 Claim 1 of D2 discloses the same method as that defined in the present Claim 9. Microparticles having an average diameter of 10 nm to 1 mm and preferably of 20 nm to 500  $\mu\text{m}$  can be produced (Claim 14 and page 9, lines 10-15). The active principles can be selected from peptides (Claim 11). The coating agents can be poly( $\alpha$ -hydroxy acids), polyphosphazenes and polyamides (Claim 2 and page 4, line 29 - page 6, line 13). The method of D2 involves producing particles having an apparent density of 0.02 g/cm<sup>3</sup> to 0.8 g/cm<sup>3</sup>. The subject matter of Claims 1 and 9 is anticipated by D2.

- 2.3 Claim 12 of D3 discloses the same method as that defined in the present Claim 10. Since the method is carried out under pressure, it is obvious that said method is carried out in a closed reactor (see also Claim 17 and column 11, line 12 - column 12, line 33). The microparticles obtained by this method can be used in aerosols (column 1, line 11). Moreover, said microcapsules have an average diameter of 20 nm to 100  $\mu\text{m}$  (Claim 6 and column 2, lines 38-41). The active principles are selected

from various peptides and other pharmacological substances (column 7, lines 32-55). The coating agents are especially polymers such as poly( $\alpha$ -hydroxy acids) (Claim 8 and column 5, line 14 - column 6, line 31). The method of D3 involves producing particles having an apparent density of 0.02 g/cm<sup>3</sup> to 0.8 g/cm<sup>3</sup>. The subject matter of Claims 1 and 10 is anticipated by D3.

- 2.4 D4 mentions microparticles that have an average diameter of 0.1 to 1  $\mu$ m. Said microparticles contain polypeptides, such as insulin and calcitonin, as active principles and can be administered via the pulmonary route (Claims 1, 5, 6, 9 and 10). The method for preparing said microcapsules as such is disclosed in Claim 33 of D4. Moreover, D4 describes microparticles that are produced starting with a calcitonin suspension in a polysaccharide solution in DMSO. By adding supercritical CO<sub>2</sub> and separating the DMSO/supercritical fluid mixture, particles having an average diameter of 1  $\mu$ m are formed (Example 9). Similarly, a polypeptide having a pharmacological activity is added to the microcapsules (Example 12). Furthermore, preparing microcapsules that have proteins as active principles and an average diameter of 10-30  $\mu$ m by means of supercritical fluids is known from the prior art (D4: page 3, lines 4-11 and page 3, line 26 - page 4, line 1).
3. The subject matter of independent product Claim 1 and Claims 2-8, which are dependent thereon, and independent method Claims 9 and 10, does not involve an inventive step within the meaning of PCT Article 33(3).

- 3.1 On the basis of document D1, the problem addressed by a person skilled in the art is that of providing an alternative method for producing microcapsules that can be administered via the pulmonary route.
- 3.2 The solution is found in the methods of D2 and D3, which aim to prepare pharmaceutical microcapsules.
- 3.3 It is obvious to a person skilled in the art that the diameter of the particles to be administered via the pulmonary route should be around 1  $\mu\text{m}$  in order to be administered in the alveoli and around 30  $\mu\text{m}$  in order to be administered in the larynx.
- 3.4 The same solution is arrived at if D4 is considered the closest ~~prior~~ art.



**VIII. Certain observations on the international application**

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

1. In light of the disclosure on page 7, line 12 to page 9, line 8, it appears that the part of the description disclosing the coating agents (page 12, line 12 - page 13, line 16) is not necessary (PCT Article 6).
2. The independent Claims (1, 9 and 10) do not appear to contain all the technical features necessary for the definition of the invention (PCT Article 6, PCT Rule 6.3(b) and PCT Examination Guidelines, C-III, 4.4).

## RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

|  |   |   |
|--|---|---|
| Référence du dossier du déposant ou du mandataire<br><b>341047/18401</b> | <b>POUR SUITE A DONNER</b> voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après |   |
| Demande internationale n°<br><b>PCT/FR 00/ 02282</b>                     | Date du dépôt international (jour/mois/année)<br><b>09/08/2000</b>  | (Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année)<br><b>11/08/1999</b> |
| Déposant<br><br><b>MAINELAB</b>  |   |   |

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.

☒ Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

**1. Base du rapport**

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.

☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne **les séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :

☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.

☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.

☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.

☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3. ☐ Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le **titre**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.

☐ Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'**abrégi**,

☒ le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant

☐ le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure **des dessins** à publier avec l'abrégi est la Figure n°

☐ suggérée par le déposant.

☐ parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.

☐ parce que cette figure caractérise mieux l'invention.

☒ Aucune des figures n'est à publier.

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 00/02282

**A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE**

CIB 7    A61K9/16    A61K9/50    A61K9/00

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

**B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE**

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7    A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

**C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS**

| Catégorie ° | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-------------|---|-------------------------------|
| X           | <p>WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US))<br/> 23 juillet 1998 (1998-07-23)<br/> page 8, ligne 11 - ligne 14<br/> page 8, ligne 26 - ligne 29<br/> page 9, ligne 12 - ligne 21<br/> page 9, ligne 28 - dernière ligne<br/> page 10, ligne 12 - ligne 24<br/> page 20, ligne 6 - ligne 9<br/> page 20, ligne 21 - ligne 23<br/> page 21, ligne 3 - ligne 9; revendications 1,3,5,6,9,11,13,14,16; exemples 1,5-11</p> <p style="text-align: center;">---<br/>-/--</p> | 1-8                           |

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 novembre 2000

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/11/2000

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Marttin, E

| C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS |  |                               |
|---|--|-------------------------------|
| Catégorie                                       | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées |
| X   | FR 2 753 639 A (MICROENCAPSULATION CENTRE)<br>27 mars 1998 (1998-03-27)<br>page 2, ligne 31 -page 3, ligne 3<br>page 3, ligne 9 - ligne 12<br>page 3, ligne 15 - ligne 23<br>page 3, ligne 36 -page 4, ligne 13<br>page 4, ligne 30 -page 6, ligne 9<br>page 8, ligne 7 - ligne 12<br>revendications 1,2,5,10-14,16; exemples<br>-----   | 1-5,8,9                       |
| X   | EP 0 706 821 A (MICROENCAPSULATION CENTRE)<br>17 avril 1996 (1996-04-17)<br>colonne 2, ligne 25 - ligne 31<br>colonne 2, ligne 38 - ligne 41<br>colonne 2, ligne 57 -colonne 3, ligne 8<br>colonne 3, ligne 18 - ligne 29<br>colonne 5, ligne 18 - ligne 24<br>colonne 5, ligne 18 - ligne 40<br>colonne 5, ligne 57 -colonne 6, ligne 5<br>colonne 6, ligne 19 - ligne 31<br>colonne 7, ligne 7 - ligne 39<br>colonne 11, ligne 10 -colonne 12, ligne 2<br>revendications 1,5,6,11,17,20; exemples<br>----- | 1,2,4,6,<br>8,10              |
| X   | WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS<br>SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA)<br>3 octobre 1996 (1996-10-03)<br>page 1, ligne 5 - ligne 17<br>page 5, dernière ligne -page 6, ligne 12<br>page 8, ligne 15 - ligne 19;<br>revendications 1,2,5,6,9,10,26,29,30,33;<br>exemple 9<br>-----   | 1,3,5,<br>7-9                 |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 00/02282

| Patent document<br>cited in search report |   | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---|---------------------|---|--|
| WO 9831346                                | A | 23-07-1998          | US 5855913 A<br>EP 0954282 A<br>US 5985309 A  | 05-01-1999<br>10-11-1999<br>16-11-1999   |
| FR 2753639                                | A | 27-03-1998          | AT 194926 T<br>DE 69702666 D<br>EP 0930936 A<br>WO 9813136 A  | 15-08-2000<br>31-08-2000<br>28-07-1999<br>02-04-1998   |
| EP 0706821                                | A | 17-04-1996          | AT 176764 T<br>CA 2201864 A<br>DE 69507891 D<br>DE 69507891 T<br>DK 784506 T<br>WO 9611055 A<br>EP 0784506 A<br>ES 2130666 T<br>GR 3030282 T<br>JP 10510243 T<br>US 6087003 A | 15-03-1999<br>18-04-1996<br>25-03-1999<br>14-10-1999<br>20-09-1999<br>18-04-1996<br>23-07-1997<br>01-07-1999<br>30-09-1999<br>06-10-1998<br>11-07-2000 |
| WO 9629998                                | A | 03-10-1996          | IT PD950065 A<br>IT PD960021 A<br>AU 695207 B<br>AU 5274996 A<br>CA 2216919 A<br>EP 0817620 A   | 30-09-1996<br>05-08-1997<br>06-08-1998<br>16-10-1996<br>03-10-1996<br>14-01-1998   |

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
22 février 2001 (22.02.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
WO 01/12160 A1

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup>: A61K 9/16,  
9/50, 9/00

(74) Mandataires: MARTIN, Jean-Jacques etc.; Cabinet  
Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).

(21) Numéro de la demande internationale:  
PCT/FR00/02282

(81) États désignés (*national*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE,  
DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,  
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,  
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,  
NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR,  
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international: 9 août 2000 (09.08.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:  
99/10411 11 août 1999 (11.08.1999) FR

(84) États désignés (*régional*): brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*):  
MAINELAB [FR/FR]; 8, rue André Boquel, Parc Scien-  
tifique des Capucins, F-49100 Angers (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*): RICHARD,  
Joël [FR/FR]; La Modtais, Blou, F-49160 Longue (FR).  
DULIEU, Claire [FR/FR]; 33 bis, rue Racine, F-49000  
Angers (FR). LE MEURLAY, Dominique [FR/FR]; 17,  
avenue du Général Lamoricière, F-49100 Angers (FR).  
BENOIT, Jean-Pierre [FR/FR]; 45, allée des Châtaig-  
niers, F-49240 Avrillé (FR).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: MICROPARTICLES FOR PULMONARY ADMINISTRATION

(54) Titre: MICROPARTICULES POUR ADMINISTRATION PULMONAIRE

(57) Abstract: The invention concerns a biocompatible microparticle designed to be inhaled comprising at least an active principle and at least a layer coating said active particle which is the outer layer of said microparticle, said outer layer comprising at least a coating agent. The invention is characterised in that said microparticle has a mean diameter ranging between 1 µm and 30 µm, an apparent density ranging between 0.02 g/cm<sup>3</sup> and 0.8 g/cm<sup>3</sup> and it is obtainable by a method comprising essential steps which consist in bringing together a coating agent and an active principle and introducing a supercritical fluid, under agitation in a closed reactor.

(57) Abrégé: La présente invention concerne une microparticule biocompatible destinée à être inhalée comprenant au moins un principe actif et au moins une couche enrobant ce principe actif qui est la couche externe de ladite microparticule, ladite couche externe contenant au moins un agent enrobant, caractérisée en ce que ladite microparticule possède un diamètre moyen compris entre 1 µm et 30 µm, une densité apparente comprise entre 0,02 g/cm<sup>3</sup> et 0,8 g/cm<sup>3</sup> et qu'elle est susceptible d'être obtenue selon un procédé comprenant les étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et l'introduction d'un fluide supercritique, sous agitation dans un réacteur fermé.

WO 01/12160 A1

## « Microparticules pour administration pulmonaire »

La présente invention concerne le domaine des microparticules  
5 destinées à être administrées par la voie pulmonaire.

Une étude bibliographique a permis de mettre en évidence que de nombreuses recherches relatives à cette technologie ont été effectuées.

Des aérosols pour la libération d'agents thérapeutiques dans les voies respiratoires ont été décrits par exemple (Adjei, A. et Garren, J. Pharm. Res., 7 : 565-569 (1990) ; et Zanen, P. et Lamm, J.W.J. Int. J. Pharm., 114 : 111-115 (1995)). Les voies respiratoires comprennent les  
10 voies respiratoires supérieures qui incluent le larynx et l'oro-pharynx , et les voies respiratoires inférieures incluant la trachée qui se poursuit en bifurcations : les bronches et les bronchioles. Les bronchioles terminales  
15 se divisent ensuite en bronchioles respiratoires qui conduisent à la zone ultime du système respiratoire, les alvéoles pulmonaires encore nommées le poumon profond (Gonda, I. « Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract, » dans Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems, 6 : 273-313 (1990)). Le poumon  
20 profond ou les alvéoles sont la cible principale des aérosols thérapeutiques par inhalation destinés à la voie systémique. Les aérosols destinés à être inhalés ont déjà été utilisés pour le traitement de troubles pulmonaires locaux tel que l'asthme et la fibrose kystique (Anderson et al., Am. Rev. Respir. Dis., 140 : 1317-1324 (1989)). En outre, ils peuvent être  
25 utilisés pour la libération systémique de peptides et de protéines (Patton et Platz, Advanced Drug Delivery Reviews, 8 : 179-196 (1992)). Cependant on rencontre un certain nombre de difficultés lorsque l'on veut appliquer la libération médicamenteuse par voie pulmonaire à la libération de macromolécules. Parmi ces difficultés, on compte la dénaturation de la  
30 protéine lors de la nébulisation, une perte significative du taux de médicaments inhalés dans l'oro-pharynx (qui excède souvent 80 %), un mauvais contrôle de la zone de déposition, une mauvaise reproductibilité

des résultats thérapeutiques due aux variations des modèles respiratoires, une absorption trop rapide des médicaments générant des effets toxiques locaux, et une phagocytose par les macrophages du poumon.

Le poumon humain peut éliminer ou dégrader rapidement les  
5 produits hydrolysables déposés sous forme d'aérosols, ce phénomène se déroule généralement sur une période comprise entre quelques minutes et quelques heures. Dans les voies pulmonaires supérieures, l'épithélium cilié contribue au phénomène de « mucociliary escalator » par lequel les particules sont entraînées depuis les voies pulmonaires jusqu'à la bouche  
10 (Pavia, D. « Lung Mucociliary Clearance, » in *Aerosols and the Lung : Clinical and Experimental Aspects*, Clarke, S.W. et Pavia, D., Eds., Butterworths, London, 1984. ; Anderson et al., *Am. Rev. Respir. Dis.*, 140 : 1317-1324 (1989)). Dans le poumon profond les macrophages alvéolaires sont capables de phagocyter les particules aussitôt après leur déposition.

15 Les thérapies locales et systémiques par inhalation permettent généralement une libération contrôlée et relativement lente du principe actif (Gonda, I., « Physico-chemical principles in aerosol delivery, » in : *Topics in Pharmaceutical Sciences 1991*, D.J.A. Crommelin et K.K. Midha, Eds., Stuttgart : Medpharm Scientific Publishers, pp. 95-117 (1992)). La  
20 libération lente de l'aérosol thérapeutique peut prolonger le temps de séjour du médicament administré dans les voies pulmonaires ou dans les acini et diminuer le taux d'entrée des médicaments dans le flux sanguin. Ainsi la tolérance du patient est augmentée par réduction de la fréquence des administrations (Langer, R., *Science*, 249 : 1527-1533 (1990) ; et  
25 Gonda, I. « Aerosols for delivery of therapeutic and diagnostic agents to the respiratory tract, » dans *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems* 6 : 273-313 (1990)).

Parmi les inconvénients que représentent les formulations de  
30 poudres sèches, on dénombre le fait que les poudres de particules ultra-fines présentent des propriétés d'écoulement et de nébulisation généralement mauvaises, conduisant à l'obtention de fractions d'aérosols



qui sont admises dans le système respiratoire de manière relativement lente, ces fractions de l'aérosol inhalé se déposent généralement dans la bouche et dans la gorge (Gonda, I., dans Topics in Pharmaceutical Sciences 1991, D. Crommelin et K. Midha, Editors, Stuttgart : Medpharm Scientific Publishers, 95-117 (1992)).

Le principal problème rencontré avec la plupart des aérosols est l'agrégation particulaire générée par les interactions inter-particules telles que les interactions hydrophobes, électrostatiques et capillaires. Une thérapie efficace par inhalation de poudre sèche pour la libération à la fois immédiate et soutenue d'agents thérapeutiques, à la fois au niveau local et systémique, nécessite l'utilisation d'une poudre présentant une agrégation minimale qui permet d'éviter ou au moins de suspendre les mécanismes de clairance naturelle du poumon jusqu'au moment où le principe actif est libéré.

Il existe actuellement une demande d'aérosols pour inhalation améliorés destinés à la libération pulmonaire d'agents thérapeutiques. De même il existe actuellement un besoin de supports de médicament qui sont capables de libérer le médicament en quantité efficace dans les voies pulmonaires ou dans les zones alvéolaires des poumons.

En outre, il existe aussi un besoin de supports de médicaments qui puissent être utilisés en tant qu'aérosols pour inhalation qui soient biodégradables et qui permettent de libérer les médicaments de façon contrôlée dans les voies pulmonaires et la zone alvéolaire des poumons, de même il existe une demande de particules pour la libération de médicament au niveau pulmonaire qui présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

Ces recherches tendent à montrer qu'il est difficile de préparer des microparticules qui répondent aux critères que leur imposent leurs applications dans des conditions efficaces.

Afin de présenter une efficacité suffisante, ces microparticules ne doivent pas être endommagées au cours de l'administration, lors de leur passage sous forme nébulisée. La biodisponibilité de ces microparticules

doit atteindre une valeur suffisamment élevée, or la biodisponibilité des microparticules de l'art antérieur n'excède généralement pas 50 %, à cause d'un faible taux de déposition des microparticules dans les régions pulmonaires alvéolaires.

5           En outre, afin de conserver leur efficacité lors d'une administration pulmonaire, les microparticules une fois déposées dans les alvéoles, doivent être suffisamment stables dans la muqueuse de la surface de ces alvéoles.

10           Ainsi il peut s'avérer intéressant de préparer des microparticules à libération immédiate ou retardée, au niveau local ou systémique, cependant ces microparticules présentent généralement une couche externe dont l'épaisseur par rapport au diamètre de ladite particule n'est pas négligeable.

15           Les microparticules selon l'invention sont constituées d'un cœur contenant la matière active enrobée d'une couche d'agent enrobant déposée par la technique du fluide supercritique. Cette structure particulière les distingue des microparticules de l'art antérieur qui sont des microsphères matricielles obtenues par des techniques d'émulsion-évaporation de solvant, d'extraction de solvant par des phases aqueuses  
20           ou de nébulisation-séchage de solution organique.

25           Par conséquent, la présente invention concerne des microparticules biocompatibles destinées à être inhalées comprenant au moins un principe actif et au moins une couche enrobant ce principe actif qui est la couche externe desdites microparticules, ladite couche externe contenant  
30           au moins un agent enrobant, lesdites microparticules possédant un diamètre moyen compris entre 1  $\mu\text{m}$  et 30  $\mu\text{m}$ , une densité apparente comprise entre 0,02  $\text{g/cm}^3$  et 0,8  $\text{g/cm}^3$ , et étant susceptibles d'être obtenues selon un procédé comprenant les étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et l'introduction d'un fluide supercritique, sous agitation dans un réacteur fermé.

Ces microparticules ne s'agglomèrent pas lorsqu'elles sont administrées, et peuvent éventuellement permettre une libération prolongée du principe actif. Les microparticules selon l'invention présentent une biodisponibilité supérieure à 60% et de préférence  
5 supérieure à 80% grâce à une amélioration du taux de déposition des particules dans les zones pulmonaires alvéolaires.

Il a ainsi été mis en évidence que la mise en œuvre d'un procédé de préparation de microparticules par une technique dite du fluide supercritique en utilisant, en tant qu'agent enrobant, des matériaux  
10 biocompatibles judicieusement choisis permet d'obtenir des microparticules de taille contrôlée et qui présentent un état de surface tel que lesdites microparticules ne s'agglomèrent pas et se déposent dans les zones pulmonaires alvéolaires.

Les microparticules biocompatibles destinées à l'inhalation selon  
15 l'invention possèdent une couche externe comprenant un agent enrobant qui empêche l'agrégation de ces particules entre elles. Le taux de couverture de la surface des particules est au moins supérieur à 50 %, de préférence supérieur à 70 %, plus préférentiellement encore supérieur à 85 %. La qualité de cet enrobage est essentiellement due à la technique  
20 du fluide supercritique.

Ledit procédé comprend deux étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et l'introduction d'un fluide supercritique afin d'assurer la coacervation de l'agent enrobant. Il ressort clairement de la suite de la description, que ces deux étapes ne  
25 sont pas obligatoirement effectuées dans l'ordre annoncé.

Le premier procédé de préparation des microparticules selon l'invention se distingue du second procédé par le fait que l'agent enrobant n'est à aucun moment en solution dans le fluide à l'état liquide ou  
30 supercritique.

En effet, une première mise en œuvre du procédé selon l'invention comprend les étapes suivantes :

- mettre en suspension un principe actif dans une solution d'au moins un agent enrobant sensiblement polaire dans un solvant organique,  
ledit principe actif étant insoluble dans le solvant organique,  
5        ledit agent enrobant sensiblement polaire étant insoluble dans un fluide à l'état supercritique,  
      ledit solvant organique étant soluble dans un fluide à l'état supercritique,
- mettre en contact la suspension avec un fluide à l'état  
10        supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée l'agent enrobant sensiblement polaire et assurer sa coacervation,
- extraire substantiellement le solvant au moyen d'un fluide à l'état supercritique et évacuer le mélange fluide supercritique/solvant,
- 15        - récupérer les microparticules.

Le fluide utilisé pour la mise en œuvre de ce premier procédé est de préférence le CO<sub>2</sub> liquide ou à l'état supercritique.

Le solvant organique utilisé pour la mise en œuvre de ce premier procédé est généralement choisi dans le groupe constitué par les cétones,  
20        les alcools et les esters.

La mise en contact du fluide supercritique avec la suspension de principe actif contenant l'agent enrobant en solution est effectuée par introduction du fluide supercritique dans un autoclave contenant déjà la suspension.

25        Lorsque le fluide supercritique employé est le CO<sub>2</sub> on peut utiliser du CO<sub>2</sub> sous forme liquide ou directement du CO<sub>2</sub> à l'état supercritique.

Selon une autre variante, on peut aussi mettre la suspension en contact avec du CO<sub>2</sub> liquide qui passera ensuite à l'état supercritique par augmentation de la pression et/ou de la température dans l'autoclave afin  
30        d'extraire le solvant.

Lorsque l'on choisit d'utiliser la variante CO<sub>2</sub> liquide, la température est choisie de préférence entre 20 et 30°C et la pression entre 80 et 150

10<sup>5</sup> Pa. Lorsque la variante CO<sub>2</sub> supercritique est utilisée, on choisit généralement la température entre 35 et 60°C, de préférence entre 35 et 50°C, et la pression entre 80 et 250 10<sup>5</sup> Pa, de préférence entre 100 et 220 10<sup>5</sup> Pa.

5        La masse de solvant organique introduite dans l'autoclave représente au moins 3 %, de préférence entre 3,5 % et 25 % de la masse du fluide supercritique ou liquide utilisé pour provoquer la désolvatation de l'agent enrobant. Les microparticules obtenues par la mise en œuvre de ce premier procédé présentent une couche externe quasiment exempte  
10 de solvant, la quantité de solvant dans la couche externe est en effet inférieure à 500 ppm.

Les agents enrobants utilisables pour la mise en œuvre de ce premier procédé sont plus particulièrement :

- les (co)polymères biodégradables des acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques,  
15        notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques, et plus particulièrement les PLA (Poly-L-lactide) et les PLGA (Poly-Lactic-co-Glycolic-Acid),
- les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène,
- 20 - les polymères biocompatibles de type polyéthylène glycol, polyoxyde d'éthylène,
- les polyanhydrides, les poly(ortho esters), les poly- $\epsilon$ -caprolactones et leurs dérivés,
- les poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate), poly(hydroxyvalérate) et les copolymères  
25        poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate-hydroxyvalérate),
- le polyacide malique,
- les polyphosphazènes,
- les copolymères-blocs de type polyoxyde d'éthylène-polyoxyde de propylène,
- 30 - les poly(acides aminés),
- les polysaccharides,

- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphosphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl sérines à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate de glycéryle, le palmitate de cétyle, ou les mélanges qui contiendraient ces composés,
- les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

La mise en œuvre du deuxième procédé selon l'invention consiste à mettre un principe actif en suspension dans un fluide supercritique contenant au moins un agent enrobant dissous dans celui-ci puis à modifier les conditions de pression et /ou de température du milieu pour assurer la coacervation des particules, par précipitation de l'agent enrobant autour des particules de principe actif, c'est-à-dire assurer la coacervation des particules par modification physico-chimique du milieu.

Les agents enrobants utilisables pour la mise en œuvre de ce deuxième procédé sont plus particulièrement :

- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphosphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl sérines à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les mono, di, triglycérides dont les chaînes d'acides gras vont de C4 à C22, et les mélanges les contenant,

- les mélanges de glycérides et d'esters de polyéthylène glycol,
  - le cholestérol,
  - les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate de glycéryle, le palmitate de cétyle,
- 5    - les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

Les polymères biodégradables ou bioérodibles solubles dans un fluide supercritique peuvent également être utilisés dans ce second procédé.

La coacervation (ou agrégation) d'un agent enrobant est provoquée  
10    par modification physico-chimique d'un milieu contenant une substance active en suspension dans une solution d'agent enrobant dans un solvant, ledit solvant étant un fluide supercritique.

Le fluide supercritique préférentiellement utilisé est le CO<sub>2</sub> supercritique (CO<sub>2</sub>SC), les conditions de fonctionnement initiales typiques  
15    de ce deuxième procédé seront d'environ 31 à 80°C et les pressions de 75 à 250 10<sup>5</sup> Pa, bien que l'on puisse utiliser des valeurs plus élevées de l'un ou l'autre des deux paramètres ou les deux, à condition bien sûr que les valeurs plus élevées n'aient aucun effet nuisible ou de dégradation sur le principe actif en cours de revêtement, ni sur les agents enrobants.

20    Par ailleurs, on peut aussi choisir d'autres fluides utilisés couramment en tant que fluides supercritiques. On citera notamment l'éthane, qui devient supercritique au-delà de 32°C et 48 10<sup>5</sup> Pa, le dioxyde d'azote dont le point critique est de 36°C et 72 10<sup>5</sup> Pa, le propane dont le point critique est de 96°C et 42 10<sup>5</sup> Pa, le trifluorométhane dont le  
25    point critique est de 26°C et 47 10<sup>5</sup> Pa, et le chlorotrifluorométhane dont le point critique est de 29°C et 39 10<sup>5</sup> Pa.

Ce deuxième procédé implique la mise en suspension, dans un autoclave fermé et agité, d'un principe actif non soluble dans le fluide  
30    supercritique, ledit fluide supercritique contenant un agent enrobant qui se trouve à l'état de soluté.

La pression et/ou la température sont ensuite modifiées de manière à diminuer la solubilité de l'agent enrobant dans le fluide. Ainsi l'affinité de l'agent enrobant pour le principe actif s'accroît de façon telle que cet enrobant s'adsorbe autour du principe actif. Une fois cet agent enrobant  
5 déposé sur le principe actif, l'autoclave est dépressurisé et les microparticules sont récupérées.

Pour mettre en œuvre ce deuxième procédé, on place le principe actif à revêtir et le ou les agent(s) enrobant(s) dans un autoclave équipé d'un agitateur, puis on pressurise le système en introduisant dans  
10 l'autoclave un fluide amené dans des conditions supercritiques. Puis, on modifie la température et/ou la pression à l'intérieur de l'autoclave d'une manière contrôlée et régulée de sorte à réduire progressivement la solubilité du ou des agents enrobants. Lorsque la solubilité de ce ou ces agents enrobants dans le fluide supercritique diminue, il(s) précipite(nt) et  
15 l'affinité de ces agents pour la surface du principe actif conduit à leur adsorption sur cette surface. Une variante de ce procédé consiste à placer l'agent enrobant dans l'autoclave avant d'y introduire le principe actif ou encore en y introduisant simultanément le principe actif et un fluide susceptible de passer à l'état supercritique. La pressurisation de  
20 l'autoclave pour produire un état de fluide supercritique provoquera alors la dissolution de l'agent enrobant dans ledit fluide supercritique.

Selon une autre variante du procédé, le principe actif est placé dans un autoclave équipé d'un agitateur, l'agent enrobant est placé dans un second autoclave équipé d'un agitateur dans lequel est introduit le  
25 fluide susceptible de passer à l'état supercritique. L'agent enrobant est amené à l'état de soluté par augmentation de la température et de la pression, puis est transféré dans l'autoclave où se trouve le principe actif.

On assure ainsi le dépôt de l'agent enrobant de façon telle que cet agent épouse la surface du principe actif.

30 Le principe actif peut se présenter sous la forme d'un liquide qui peut ainsi former une émulsion dans le fluide supercritique, de particules solides préformées, et notamment de microparticules éventuellement déjà



enrobées par exemple avec des mono- ou disaccharides. Les vitesses d'agitation peuvent varier entre 150 et 700 tours/min pour les particules solides et entre 600 et 1000 tours/min lorsque le principe actif est un liquide.

5 Une telle agitation assure la mise en suspension du principe actif dans le fluide supercritique lorsque celui-ci est introduit. Les conditions supercritiques sont assurées par une modification de la température et/ou de la pression à l'intérieur de l'autoclave. Ainsi, lorsque le fluide supercritique est le CO<sub>2</sub>, la température de l'autoclave est comprise entre  
10 35 et 80°C, de préférence entre 35 et 50°C, et la pression est comprise entre 100 et 250 10<sup>5</sup> Pa, et de préférence entre 180 et 220 10<sup>5</sup> Pa.

Lorsque le fluide supercritique est l'éthane, la température de l'autoclave est comprise entre 35 et 80°C, de préférence entre 35 et 50°C, et la pression est comprise entre 50 et 200 10<sup>5</sup> Pa, et de préférence entre  
15 50 et 150 10<sup>5</sup> Pa.

Lorsque le fluide est le propane, la température de l'autoclave est comprise entre 45 et 80°C, de préférence entre 55 et 65°C, et la pression est comprise entre 40 et 150 10<sup>5</sup> Pa.

L'agent enrobant est introduit dans l'autoclave en même temps que  
20 le fluide supercritique ou bien avant l'introduction dans l'autoclave du fluide supercritique. En tous les cas pour assurer une bonne solubilisation de l'agent enrobant dans le fluide supercritique, on maintient le système à l'équilibre sous agitation, on établit la concentration adéquate en principe actif et en agent enrobant en fonction des microparticules voulues et on  
25 laisse cet équilibre sous agitation pendant une heure. On module ensuite la température et la pression à une vitesse suffisamment lente pour transférer complètement le ou les agents enrobants du fluide supercritique à la surface du principe actif et on dépressurise le système pour isoler les microparticules que l'on retire de l'autoclave.

30 Les microparticules selon la présente invention présentent un diamètre compris entre 1 µm et 30 µm, de préférence compris entre 1 µm et 15 µm, et de manière encore plus préférée entre 2 µm et 10 µm et une

densité apparente comprise entre 0,02 g/cm<sup>3</sup> et 0,8 g/cm<sup>3</sup> et de préférence comprise entre 0,05 g/cm<sup>3</sup> et 0,4 g/cm<sup>3</sup>.

Le rapport massique principe actif/agent enrobant de ces microparticules est de préférence compris entre 95/5 et 5/95.

5 Dans le cas de microparticules à libération contrôlée, la quantité de principe actif est faible par rapport à l'agent enrobant, le rapport massique principe actif/agent enrobant est alors compris entre 5/95 et 20/80, au contraire dans le cas où l'enrobage est destiné à stabiliser la particule, notamment lorsque la microparticule est à libération immédiate, le rapport  
10 massique principe actif/agent enrobant est généralement compris entre 95/5 et 70/30 et de préférence entre 95/5 et 80/20.

Les agents enrobants des microparticules selon l'invention appartiennent avantageusement aux familles suivantes :

- les (co)polymères biodégradables des acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques,  
15 notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques, et plus particulièrement les PLA (Poly-L-lactide) et les PLGA (Poly-Lactic-co-Glycolic-Acid),
- les mono, di, triglycérides dont les chaînes d'acides gras vont de C4 à C22, et les mélanges les contenant,
- 20 - les mélanges de glycérides et d'esters de polyéthylène glycol,
- le cholestérol,
- les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène,
- les polymères biocompatibles de type polyéthylène glycol, polyoxyde  
25 d'éthylène,
- les polyanhydrides, les poly(ortho esters), les poly- $\epsilon$ -caprolactones et leurs dérivés,
- les poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate), poly(hydroxyvalérate) et les copolymères poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate-hydroxyvalérate),
- 30 - le polyacide malique,
- les polyphosphazènes,

- les copolymères-blocs de type polyoxyde d'éthylène-polyoxyde de propylène,
- les poly(acides aminés),
- les polysaccharides,
- 5 - les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les disphosphatidyl étanolamines à chaînes
- 10 d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl sérines à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate glycéryle, le palmitate de cétyle,
- 15 - les mélanges d'au moins deux composés choisis parmi les dérivés gras cités ci-dessus et tels qu'ils présentent des solubilités adaptées.

Selon l'agent enrobant, la solubilité dans les fluides supercritiques, et les conditions d'enrobage, on pourra ainsi mettre en œuvre le premier ou le deuxième procédé décrits précédemment.

- 20 Ledit principe actif peut se présenter sous la forme d'un liquide, d'une poudre solide ou d'une particule solide poreuse inerte comprenant sur sa surface un principe actif.

Les principes actifs utilisés sont choisis parmi des composés thérapeutiques et prophylactiques très variés. Ils sont plus

25 particulièrement choisis parmi les protéines et les peptides tels que l'insuline, la calcitonine, les analogues de l'hormone LH-RH, les polysaccharides tels que l'héparine, les anti-asthmatiques tels que le budésonide, le dipropionate de béclométasone et son métabolite actif le 17-monopropionate de béclométasone, les hormones bêta-estradiol, la

30 testostérone, les bronchodilatateurs tels que l'albutérol, les agents cytotoxiques, les corticoïdes, les antigènes, les fragments d'A.D.N.

La figure 1 est une photographie en microscopie électronique d'une microparticule obtenue selon l'exemple 2.

La figure 2 est une photographie en microscopie électronique de microparticules obtenues selon l'exemple 3.

5 Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans en limiter la portée.

### **Exemple 1**

10 Cet exemple illustre le premier procédé de mise en œuvre de l'invention.

On solubilise 80 mg de PLGA dans 80 ml d'acétate d'éthyle. On met 400 mg d'insuline micronisée en suspension dans la solution ainsi obtenue à 250 tours/min et on place la suspension dans un autoclave de  
15 capacité 1,0 l. Dans un premier temps on augmente la pression à  $100 \cdot 10^5$  Pa en introduisant le  $\text{CO}_2$  liquide tout en restant à température constante de  $28^\circ\text{C}$ .

Le  $\text{CO}_2$  à l'état liquide se mélange avec la suspension permettant ainsi de mouiller l'insuline, et permettant aussi d'assurer la précipitation  
20 progressive de l'agent enrobant.

On fait passer le  $\text{CO}_2$  à l'état supercritique en augmentant progressivement la pression jusqu'à  $150 \cdot 10^5$  Pa. On maintient conjointement la température à  $40^\circ\text{C}$ . Ainsi on extrait l'acétate d'éthyle. On maintient ces conditions pendant 15 minutes, puis on évacue le mélange  
25  $\text{CO}_2$ /acétate d'éthyle en décompressant jusqu'à  $75 \cdot 10^5$  Pa dans un séparateur en maintenant la température à une valeur supérieure à  $35^\circ\text{C}$ . L'acétate d'éthyle est récupéré dans ce séparateur et le  $\text{CO}_2$  retourne dans un réservoir.

On récupère l'acétate d'éthyle et on réitère les cycles successifs  
30 d'introduction du  $\text{CO}_2$  liquide, de passage à l'état supercritique et d'évacuation du  $\text{CO}_2$  + acétate d'éthyle jusqu'à élimination complète de l'acétate d'éthyle.

La décompression se fait obligatoirement par la phase gazeuse afin de ne pas reconcentrer d'agent enrobant dans l'acétate d'éthyle restant. Après la phase de décompression on peut répéter l'opération plusieurs fois en réintroduisant du CO<sub>2</sub> afin de retrouver une pression de 150 10<sup>5</sup> Pa et une température de 40°C. Finalement on dépressurise et on extrait le mélange CO<sub>2</sub> + solvant puis on réintroduit du CO<sub>2</sub> frais que l'on porte à l'état supercritique afin d'extraire complètement le solvant. La température dans ce cas est généralement comprise entre 35 et 45°C et la pression entre 180 et 220 10<sup>5</sup> Pa.

On obtient ainsi 250 mg de microparticules non agrégées de taille moyenne de 3 µm et comprenant 80 à 90 % en poids d'insuline, qui présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

### Exemple 2

15

Cet exemple illustre le deuxième procédé de mise en œuvre de l'invention.

Dans un autoclave pressurisable et agité de 0,3 l muni d'un insert poreux, on place 150 mg d'albumine de sérum bovin (BSA) préparée par atomisation, et 600 mg de Gélucire® 50/02 sous forme de copeaux.

Du CO<sub>2</sub> est introduit dans l'autoclave, jusqu'à une pression de 95 10<sup>5</sup> Pa pour une température de 25°C. Le CO<sub>2</sub> est alors à l'état liquide.

L'agitation est enclenchée, et fixée à 460 tours/min. Puis l'autoclave est chauffé jusqu'à 50°C. La pression est alors de 220 10<sup>5</sup> Pa ; le CO<sub>2</sub> est à l'état supercritique et sa densité est de 0,805 g/cm<sup>3</sup>.

On laisse le système s'équilibrer pendant une heure. On diminue ensuite la température de l'autoclave à 19°C pendant une durée de 38 minutes en partant de 50°C. La phase en suspension dans le CO<sub>2</sub> supercritique se transforme ainsi en un mélange de CO<sub>2</sub> liquide et gazeux, les particules de principe actif étant en suspension dans le CO<sub>2</sub> liquide. En

dépressurisant ensuite jusqu'à la pression atmosphérique on obtient des microparticules de BSA revêtues de Gélucire® 50/02.

On obtient ainsi 250 mg de particules non agrégées de BSA de diamètre moyen égal à 10 µm enrobées d'une couche de Gélucire® 50/02, dont le rapport massique principe actif/agent enrobant est d'environ 30/70. Ces microparticules présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

### **Exemple 3**

Cet exemple illustre le deuxième procédé de mise en œuvre de l'invention.

Dans un autoclave pressurisable et agité de 1 l, on place 300 mg d'ovalbumine (OVA) préparée par atomisation, et 300 mg de Gélucire® 50/13 sous forme de copeaux.

Du CO<sub>2</sub> est introduit dans l'autoclave, jusqu'à une pression de 109 10<sup>5</sup> Pa pour une température de 23°C. Le CO<sub>2</sub> est alors à l'état liquide.

L'agitation est enclenchée, et fixée à 340 tours/min. Puis l'autoclave est chauffé jusqu'à 35°C. La pression est alors de 180 10<sup>5</sup> Pa, le CO<sub>2</sub> est à l'état supercritique.

On laisse le système s'équilibrer pendant une heure. On diminue ensuite la température de l'autoclave à 16°C pendant une durée de 43 minutes en partant de 35°C. La phase en suspension dans le CO<sub>2</sub> supercritique se transforme ainsi en un mélange de CO<sub>2</sub> liquide et gazeux. En dépressurisant ensuite jusqu'à la pression atmosphérique on obtient des microparticules d'OVA revêtues de Gélucire® 50/13.

On obtient ainsi 300 mg de particules non agrégées d'OVA de diamètre moyen égal à 9 µm enrobées d'une couche de Gélucire® 50/13, qui présentent des propriétés de nébulisation améliorées.

**Exempl 4**

Cet exemple illustre le deuxième procédé de mise en œuvre de l'invention.

5 Dans un autoclave pressurisable de 0,3 l muni d'un insert poreux, on place 300 mg de dipropionate de béclo méthasone sous forme de poudre libre préparée par atomisation, et 50 mg de Dilauroyl Phosphatidyl Glycérol (DLPG).

10 Du CO<sub>2</sub> est introduit dans l'autoclave, jusqu'à une pression de 98 10<sup>5</sup> Pa pour une température de 23°C. Le CO<sub>2</sub> est alors à l'état liquide.

L'agitation est enclenchée, à 460 tours/min. Puis l'autoclave est chauffé jusqu'à 60°C. La pression est alors de 300 10<sup>5</sup> Pa, le CO<sub>2</sub> est à l'état supercritique et sa densité est de 0,830 g/cm<sup>3</sup>.

15 On laisse le système s'équilibrer pendant une heure. On diminue ensuite la température de l'autoclave à 20°C pendant une durée de 65 minutes. La phase en suspension dans le CO<sub>2</sub> supercritique se transforme ainsi en un mélange de CO<sub>2</sub> liquide et gazeux, les particules de principe actif étant en suspension dans le CO<sub>2</sub> liquide. En dépressurant ensuite jusqu'à la pression atmosphérique on obtient des microparticules de 20 dipropionate de béclo méthasone revêtues de DLPG.

On obtient ainsi 200 mg de particules non agrégées de dipropionate de béclo méthasone de diamètre égal à 5 µm enrobées d'une couche de DLPG, dont le rapport massique principe actif/agent enrobant est d'environ 90/10. Ces microparticules présentent des propriétés de 25 nébulisation améliorées.

## REVENDICATIONS

1. Microparticule biocompatible destinée à être inhalée comprenant au moins un principe actif et au moins une couche enrobant  
5 ce principe actif qui est la couche externe de ladite microparticule, ladite couche externe contenant au moins un agent enrobant, caractérisée en ce que ladite microparticule possède un diamètre moyen compris entre 1  $\mu\text{m}$  et 30  $\mu\text{m}$ , une densité apparente comprise entre 0,02  $\text{g/cm}^3$  et 0,8  $\text{g/cm}^3$  et qu'elle est susceptible d'être obtenue selon un procédé comprenant les  
10 étapes essentielles qui sont la mise en présence d'un agent enrobant avec un principe actif et l'introduction d'un fluide supercritique, sous agitation dans un réacteur fermé.

2. Microparticules selon la revendication 1, caractérisées en ce  
15 qu'elles possèdent un diamètre moyen compris entre 1  $\mu\text{m}$  et 15  $\mu\text{m}$ , et de manière encore plus préférée entre 2  $\mu\text{m}$  et 10  $\mu\text{m}$ , une densité apparente comprise entre 0,05  $\text{g/cm}^3$  et 0,4  $\text{g/cm}^3$ , et en ce que le rapport massique principe actif/agent enrobant de cette particule est compris entre 95/5 et 5/95.

20

3. Microparticule selon la revendication 1 ou 2 susceptible d'être obtenue par un procédé comprenant les étapes suivantes :

- mettre en suspension un principe actif dans une solution d'au moins un agent enrobant sensiblement polaire dans un solvant organique,  
25 ledit principe actif étant insoluble dans le solvant organique, ledit agent enrobant sensiblement polaire étant insoluble dans un fluide à l'état supercritique, ledit solvant organique étant soluble dans un fluide à l'état  
30 supercritique,



- mettre en contact la suspension avec un fluide à l'état supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée l'agent enrobant sensiblement polaire et assurer sa coacervation,
- extraire substantiellement le solvant au moyen d'un fluide à l'état supercritique et évacuer le mélange fluide SC /solvant,
- récupérer les microparticules.

4. Microparticule selon la revendication 1 ou 2, susceptible d'être obtenue par un procédé qui consiste à mettre un principe actif en suspension dans un fluide supercritique contenant au moins un agent enrobant dissous dans celui-ci puis à assurer la coacervation des particules, par modification physico-chimique du milieu.

5. Microparticule selon la revendication 3, caractérisée en ce que l'agent enrobant est choisi dans le groupe formé par

- les (co)polymères biodégradables des acides  $\alpha$ -hydroxycarboxyliques, notamment les homopolymères et copolymères des acides lactiques et glycoliques, et plus particulièrement les PLA (Poly-L-lactide) et les PLGA (Poly-Lactic-co-Glycolic-Acid),
- les polymères-blocs amphiphiles de type polyacide lactique-polyoxyde d'éthylène,
- les polymères biocompatibles de type polyéthylène glycol, polyoxyde d'éthylène,
- les polyanhydrides, les poly(ortho esters), les poly- $\epsilon$ -caprolactones et leurs dérivés,
- les poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate), poly(hydroxyvalérate) et les copolymères poly ( $\beta$ -hydroxybutyrate-hydroxyvalérate),
- le polyacide malique,
- les polyphosphazènes,
- les copolymères-blocs de type polyoxyde d'éthylène-polyoxyde de propylène,

- les poly(acides aminés),
- les polysaccharides,
- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphosphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl sérines à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate de glycéryle, le palmitate de cétyle, ou les mélanges qui contiendraient ces composés,
- les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

15

6. Microparticule selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'agent enrobant est choisi dans le groupe formé par

- les phospholipides comme les phosphatidyl glycérols, les diphosphatidyl glycérols à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPG, DMPG, DPPG, DSPG), les phosphatidylcholines, les diphosphatidylcholines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPC, DMPC, DPPC, DSPC), les diphosphatidyl éthanolamines à chaînes d'acides gras de C12 à C18 (DLPE, DMPE, DPPE, DSPE), les diphosphatidyl sérines à chaînes de C12 à C18 (DLPS, DMPS, DPPS, DSPS), et les mélanges qui contiendraient les phospholipides cités,
- les mono, di, triglycérides dont les chaînes d'acides gras vont de C4 à C22, et les mélanges les contenant,
- les mélanges de glycérides et d'esters de polyéthylène glycol,
- le cholestérol,
- les esters d'acides gras tels que les stéarates de glycéryle, le laurate de glycéryle, le palmitate de cétyle,

30

- les polymères biodégradables ou bioérodibles solubles dans un fluide supercritique,
- les mélanges qui contiendraient les composés cités ci-dessus.

5           7. Microparticule selon l'une des revendication 1 à 6, caractérisée en ce que le principe actif est choisi dans le groupe formé par les protéines et les peptides tels que l'insuline, la calcitonine, les analogues de l'hormone LH-RH, les polysaccharides tels que l'héparine, les anti-asthmatiques tels que le budésonide, le dipropionate de béclo-métasone et  
10 son métabolite actif le 17-monopropionate de béclo-métasone, les hormones béta-estradiol, la testostérone, les bronchodilatateurs tels que l'albutérol, les agents cytotoxiques, les corticoïdes, les antigènes, les fragments d'A.D.N .

15           8. Microparticule selon la revendication 2 caractérisée en ce que la microparticule est à libération immédiate et que le rapport massique principe actif/agent enrobant de cette particule est compris entre 95/5 et 80/20.

20           9. Procédé de préparation de microparticules destinées à être inhalées et comprenant les étapes suivantes :

- mettre en suspension un principe actif dans une solution d'au moins un agent enrobant sensiblement polaire dans un solvant organique,  
25 ledit principe actif étant insoluble dans le solvant organique, ledit agent enrobant sensiblement polaire étant insoluble dans un fluide à l'état supercritique, ledit solvant organique étant soluble dans un fluide à l'état supercritique,
- 30 - mettre en contact la suspension avec un fluide à l'état supercritique, de façon à désolvater de façon contrôlée l'agent enrobant sensiblement polaire et assurer sa coacervation,

- extraire substantiellement le solvant au moyen d'un fluide à l'état supercritique et évacuer le mélange fluide supercritique/solvant,
- récupérer les microparticules.

5

**10.** Procédé de préparation de microparticules destinées à être inhalées qui consiste à mettre, sous agitation dans un réacteur fermé, un principe actif en suspension dans un fluide supercritique contenant au moins un agent enrobant dissous dans celui-ci puis à assurer la

10 coacervation des particules, par modification physico-chimique du milieu.

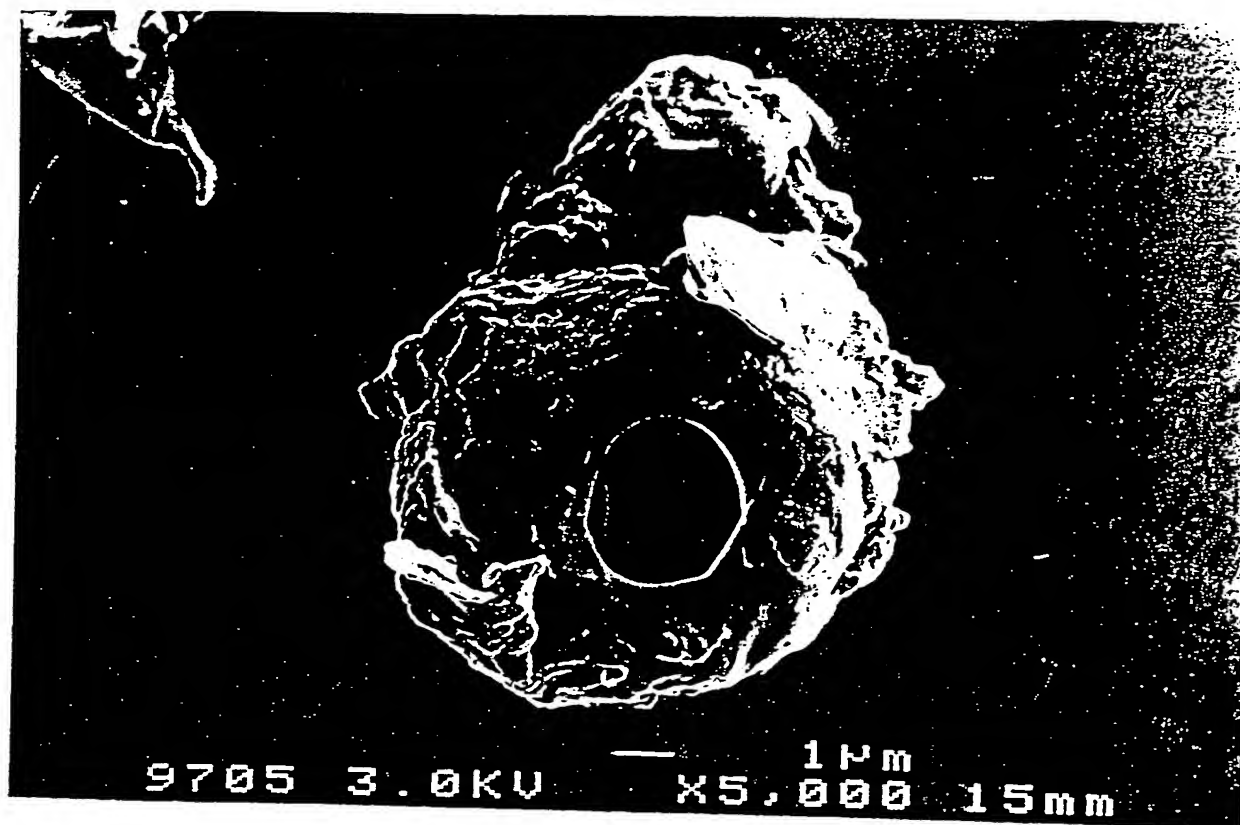


FIGURE 1

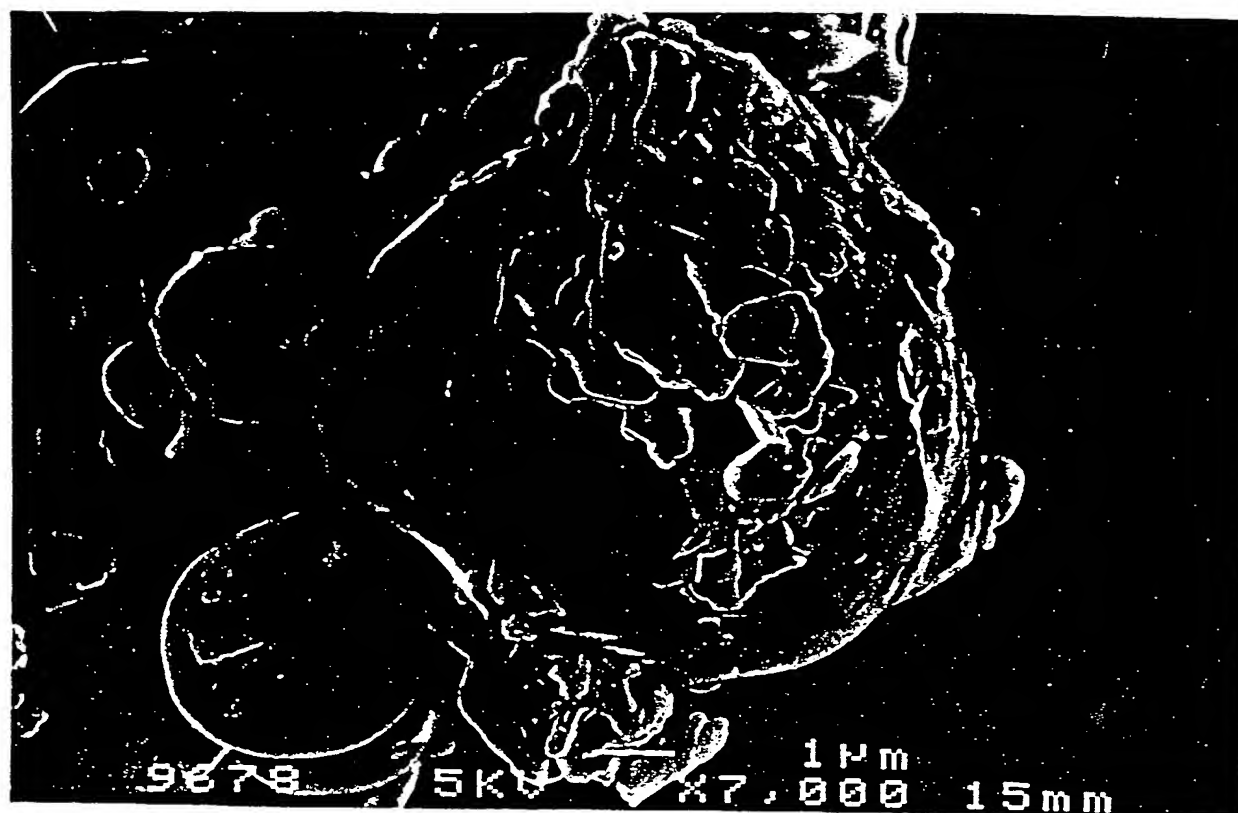


FIGURE 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern: Application No  
PCT/FR 00/02282

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K9/16 A61K9/50 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages   | Relevant to claim No. |
|------------|--|-----------------------|
| X          | <p>WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST<br/>TECHNOLOGY ; PENN STATE RES FOUND (US))<br/>23 July 1998 (1998-07-23)<br/>page 8, line 11 - line 14<br/>page 8, line 26 - line 29<br/>page 9, line 12 - line 21<br/>page 9, line 28 - last line<br/>page 10, line 12 - line 24<br/>page 20, line 6 - line 9<br/>page 20, line 21 - line 23<br/>page 21, line 3 - line 9; claims<br/>1,3,5,6,9,11,13,14,16; examples 1,5-11<br/>---<br/>-/--</p> | 1-8                   |

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 November 2000

Date of mailing of the international search report

17/11/2000

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Marttin, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern: al  
 PCT/FR 02282

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|------------|---|-----------------------|
| X          | FR 2 753 639 A (MICROENCAPSULATION CENTRE)<br>27 March 1998 (1998-03-27)<br>page 2, line 31 -page 3, line 3<br>page 3, line 9 - line 12<br>page 3, line 15 - line 23<br>page 3, line 36 -page 4, line 13<br>page 4, line 30 -page 6, line 9<br>page 8, line 7 - line 12<br>claims 1,2,5,10-14,16; examples<br>---   | 1-5,8,9               |
| X          | EP 0 706 821 A (MICROENCAPSULATION CENTRE)<br>17 April 1996 (1996-04-17)<br>column 2, line 25 - line 31<br>column 2, line 38 - line 41<br>column 2, line 57 -column 3, line 8<br>column 3, line 18 - line 29<br>column 5, line 18 - line 24<br>column 5, line 18 - line 40<br>column 5, line 57 -column 6, line 5<br>column 6, line 19 - line 31<br>column 7, line 7 - line 39<br>column 11, line 10 -column 12, line 2<br>claims 1,5,6,11,17,20; examples<br>--- | 1,2,4,6,<br>8,10      |
| X          | WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS<br>SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA)<br>3 October 1996 (1996-10-03)<br>page 1, line 5 - line 17<br>page 5, last line -page 6, line 12<br>page 8, line 15 - line 19; claims<br>1,2,5,6,9,10,26,29,30,33; example 9<br>-----   | 1,3,5,<br>7-9         |



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Intern Application No

PCT/FR/00/02282

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s)  | Publication<br>date  |
|---|---------------------|---|--|
| WO 9831346 A                              | 23-07-1998          | US 5855913 A<br>EP 0954282 A<br>US 5985309 A  | 05-01-1999<br>10-11-1999<br>16-11-1999   |
| FR 2753639 A                              | 27-03-1998          | AT 194926 T<br>DE 69702666 D<br>EP 0930936 A<br>WO 9813136 A  | 15-08-2000<br>31-08-2000<br>28-07-1999<br>02-04-1998   |
| EP 0706821 A                              | 17-04-1996          | AT 176764 T<br>CA 2201864 A<br>DE 69507891 D<br>DE 69507891 T<br>DK 784506 T<br>WO 9611055 A<br>EP 0784506 A<br>ES 2130666 T<br>GR 3030282 T<br>JP 10510243 T<br>US 6087003 A | 15-03-1999<br>18-04-1996<br>25-03-1999<br>14-10-1999<br>20-09-1999<br>18-04-1996<br>23-07-1997<br>01-07-1999<br>30-09-1999<br>06-10-1998<br>11-07-2000 |
| WO 9629998 A                              | 03-10-1996          | IT PD950065 A<br>IT PD960021 A<br>AU 695207 B<br>AU 5274996 A<br>CA 2216919 A<br>EP 0817620 A   | 30-09-1996<br>05-08-1997<br>06-08-1998<br>16-10-1996<br>03-10-1996<br>14-01-1998   |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demar: XXXXXXXXXX Internationale No  
PCT/FI XXXXXXXXXX/02282

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE</b><br>CIB 7    A61K9/16    A61K9/50    A61K9/00   |  |  |
| Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB  |  |  |
| <b>B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b><br>Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)<br>CIB 7    A61K   |  |  |
| Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche  |  |  |
| Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)<br>EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS  |  |  |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b>  |  |  |
| Catégorie *  | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents   | no. des revendications visées                                    |
| <b>X</b>   | WO 98 31346 A (MASSACHUSETTS INST<br>TECHNOLOGY ;PENN STATE RES FOUND (US))<br>23 juillet 1998 (1998-07-23)<br>page 8, ligne 11 - ligne 14<br>page 8, ligne 26 - ligne 29<br>page 9, ligne 12 - ligne 21<br>page 9, ligne 28 - dernière ligne<br>page 10, ligne 12 - ligne 24<br>page 20, ligne 6 - ligne 9<br>page 20, ligne 21 - ligne 23<br>page 21, ligne 3 - ligne 9; revendications<br>1,3,5,6,9,11,13,14,16; exemples 1,5-11<br><div style="text-align: center;">---<br/>-/--</div> | 1-8  |
| <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <span><input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents</span> <span><input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe</span> </div>  |  |  |
| <div style="display: flex;"> <div style="flex: 1;"> <p>* Catégories spéciales de documents cités:</p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="flex: 1;"> <p>"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier</p> <p>"&amp;" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div> |  |  |
| Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  |  | Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale |
| 10 novembre 2000   |  | 17/11/2000   |
| Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  |  | Fonctionnaire autorisé   |
| Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,<br>Fax: (+31-70) 340-3016   |  | Marttin, E   |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No  
PCT/F/ /02282

## C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

| Catégorie | Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents  | no. des revendications visées |
|-----------|---|-------------------------------|
| X         | <p>FR 2 753 639 A (MICROENCAPSULATION CENTRE)<br/> 27 mars 1998 (1998-03-27)<br/> page 2, ligne 31 - page 3, ligne 3<br/> page 3, ligne 9 - ligne 12<br/> page 3, ligne 15 - ligne 23<br/> page 3, ligne 36 - page 4, ligne 13<br/> page 4, ligne 30 - page 6, ligne 9<br/> page 8, ligne 7 - ligne 12<br/> revendications 1,2,5,10-14,16; exemples</p>   | 1-5,8,9                       |
| X         | <p>EP 0 706 821 A (MICROENCAPSULATION CENTRE)<br/> 17 avril 1996 (1996-04-17)<br/> colonne 2, ligne 25 - ligne 31<br/> colonne 2, ligne 38 - ligne 41<br/> colonne 2, ligne 57 - colonne 3, ligne 8<br/> colonne 3, ligne 18 - ligne 29<br/> colonne 5, ligne 18 - ligne 24<br/> colonne 5, ligne 18 - ligne 40<br/> colonne 5, ligne 57 - colonne 6, ligne 5<br/> colonne 6, ligne 19 - ligne 31<br/> colonne 7, ligne 7 - ligne 39<br/> colonne 11, ligne 10 - colonne 12, ligne 2<br/> revendications 1,5,6,11,17,20; exemples</p> | 1,2,4,6,<br>8,10              |
| X         | <p>WO 96 29998 A (FIDIA ADVANCED BIOPOLYMERS<br/> SRL ;PALLADO PAOLO (IT); BENEDETTI LUCA)<br/> 3 octobre 1996 (1996-10-03)<br/> page 1, ligne 5 - ligne 17<br/> page 5, dernière ligne - page 6, ligne 12<br/> page 8, ligne 15 - ligne 19;<br/> revendications 1,2,5,6,9,10,26,29,30,33;<br/> exemple 9</p>   | 1,3,5,<br>7-9                 |

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs au membre(s) de la famille de brevets

Demar: nationale No

PCT/FR/90/02282

| Document brevet cité<br>au rapport de recherche | Date de<br>publication | Membre(s) de la<br>famille de brevet(s)   | Date de<br>publication   |
|---|------------------------|---|--|
| WO 9831346 A                                    | 23-07-1998             | US 5855913 A<br>EP 0954282 A<br>US 5985309 A  | 05-01-1999<br>10-11-1999<br>16-11-1999   |
| FR 2753639 A                                    | 27-03-1998             | AT 194926 T<br>DE 69702666 D<br>EP 0930936 A<br>WO 9813136 A  | 15-08-2000<br>31-08-2000<br>28-07-1999<br>02-04-1998   |
| EP 0706821 A                                    | 17-04-1996             | AT 176764 T<br>CA 2201864 A<br>DE 69507891 D<br>DE 69507891 T<br>DK 784506 T<br>WO 9611055 A<br>EP 0784506 A<br>ES 2130666 T<br>GR 3030282 T<br>JP 10510243 T<br>US 6087003 A | 15-03-1999<br>18-04-1996<br>25-03-1999<br>14-10-1999<br>20-09-1999<br>18-04-1996<br>23-07-1997<br>01-07-1999<br>30-09-1999<br>06-10-1998<br>11-07-2000 |
| WO 9629998 A                                    | 03-10-1996             | IT PD950065 A<br>IT PD960021 A<br>AU 695207 B<br>AU 5274996 A<br>CA 2216919 A<br>EP 0817620 A   | 30-09-1996<br>05-08-1997<br>06-08-1998<br>16-10-1996<br>03-10-1996<br>14-01-1998   |